

## Wszyscy jesteśmy mutantami

Jednym z niezwykle ważnych odkryć związanych z sekwencjonowaniem ludzkiego genomu jest to, że nasze genomy różnią się. Średnio dwie dowolne niespokrewnione osoby różnią się jednym na 1200 nukleotydów.

Niedawno okazało się również, że różnimy się między sobą również obecnością lub brakiem dużych fragmentów chromosomów. Niektórzy mają mniej, inni więcej fragmentów o długości 300–460 tysięcy par zasad, zawierających wiele genów. Podobnie jak w przypadku mutacji punktowych, zmiany pojawiają się i rozpowszechniają w populacji.

Jak często zdarzają się takie duże zmiany? Można oszacować ich częstość, posługując się danymi dotyczącymi jednego, konkretnego obszaru.

Na chromosomie X znajduje się gen białka dystrofiny. To największy ludzki gen, zajmuje aż 2,5 miliona par zasad (ze względu na obecność intronów rzeczywista sekwencja kodująca to jedynie 14 tysięcy par zasad). „Wypadnięcie” lub podwojenie (delecja lub duplikacja) fragmentu genu dystrofiny i brak prawidłowego białka powodują ciężką chorobę, dystrofię mięśniową Duchenne’a. Ponieważ kobiety mają 2 kopie chromosomu X, w tym jedną od ojca, chorują tylko mężczyźni, a one są nosicielkami. Do niedawna choroba ta zupełnie wykluczała możliwość bycia ojcem.

Wydaje się, że dystrofia mięśniowa występuje ze stałą częstością. Ponieważ chorzy mężczyźni nie przekazują wadliwego genu dalej, można przyjąć, że częstość pojawiania się nowych przypadków zmutowanego genu jest taka sama, jak częstość usuwania zmutowanego genu z populacji (czyli występowania choroby). Gdy pojawi się mutacja w genie dystrofiny, w 2/3 przypadków chromosom X, zawierający wadliwy gen, należy do kobiety (ponieważ każda kobieta ma 2 chromosomy X, mężczyzna tylko 1), a w 1/3 przypadków – do mężczyzny i w tym przypadku spowoduje chorobę. W takim razie częstość pojawiania się nowych, zmutowanych alleli to 1/3 częstości występowania choroby. Dystrofia mięśniowa występuje u ok. 1 na 3,5 tys. noworodków płci męskiej, zatem częstość pojawiających się od „nowa” mutacji to około 1:10 500 (dla biologa – 1:10 000) osób. Wśród mutacji powodujących dystrofię około 65% to delecje, a 9% – duplikacje fragmentu genu; zatem delecja w genie dystrofiny przydarza się z częstością około 1:15 000, a duplikacja – 1:100 000.

Cały, diploidalny, genom ludzki jest 2000 razy większy od genu dystrofiny. Przy założeniu jednakowej częstości

duplikacji i delecji w całym genomie daje to jakąś nową delecję u 1 na 8 noworodków, a duplikację u jednego na 50.

Podobne oszacowania można przeprowadzić dla mutacji punktowych – polegających na zamianie, wypadnięciu lub wstawieniu pojedynczego nukleotydu.

Częstość takich mutacji w przeliczeniu na 1 parę zasad to około  $2 \cdot 10^{-8}$ , co dla całego diploidalnego genomu (6 mld par zasad) daje około 120 mutacji punktowych. Oznacza to, że genom każdego z nas to składanka genomów naszych rodziców, zmieniona średnio o te 120 nukleotydów i ewentualne pojedyncze większe mutacje.

Jak dużo z tych mutacji wpływa faktycznie na nasz organizm? Na szczęście niewiele. Biorąc pod uwagę, że jedynie około 2% sekwencji koduje białka i obszary regulujące ich wyrażanie, średnio jedynie 2,4 zmiany punktowe powinny trafić w te ważne miejsca; nawet wtedy niekoniecznie muszą zaburzać funkcjonowanie kodowanych białek. Duże zmiany obejmują większe obszary, często zawierające więcej niż jeden gen i ich wpływ na funkcjonowanie organizmu może być większy – ale, jak widać, ich częstość jest niższa o rząd wielkości.

Co istotne, dla większości genów jedna prawidłowa kopia wystarcza do wytworzenia odpowiedniej ilości prawidłowego białka – w związku z tym większość chorób dziedziczy się w sposób recesywny, wymagający dwóch nieprawidłowych wersji genu. Aby uświadomić sobie jak to ważne, pomyślmy, że przecież każdy z nas, oprócz tego, że ma własne nowinki genetyczne, dziedziczy mutacje po swoich rodzicach, dziadkach itd. Każdy z nas jest nosicielem, występujących na szczęście w pojedynkę, dziesiątek mutacji, które w parze z drugą, podobną mutacją powodują ciężkie choroby. Ponieważ ludzki genom jest ogromny – szansa na spotkanie drugiej osoby z taką mutacją jest niewielka, natomiast dramatycznie rośnie w rodzinie – genomy rodziców i dzieci są w 1/2 identyczne, rodzeństwa średnio też w 1/2, dzieci i dziadków w 1/4, rodzeństwa ciotecznego w 1/8. Stąd często występujące choroby genetyczne u dzieci ze związków kazirodzycznych, a być może i zakaz takich związków w większości kultur.

Wszyscy jesteśmy mutantami. Na szczęście istnieje rekombinacja genów – podczas wytwarzania plemników i komórek jajowych chromosomy naszych rodziców wymieniają się fragmentami, a spośród wielu możliwych wariantów tej układanki zaledwie jedna kombinacja da początek nowemu człowiekowi. Każda rekombinacja to okazja do pozbycia się mutacji.

Anna LORENC

Współpraca: Jarek BRYK

Ten odcinek kończy serię kącików biologicznych w *Delcie*. Redakcja dziękuje ich Autorom za inwencję i pracę włożoną w ich powstanie.